

531,570

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 4 月 29 日 (29.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/035066 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 35/16, A61P 7/08

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/013238

(22) 国際出願日: 2003 年 10 月 16 日 (16.10.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2002-301433  
2002 年 10 月 16 日 (16.10.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化成  
ファーマ株式会社 (ASAHI KASEI PHARMA COR-  
PORATION) [JP/JP]; 〒101-8481 東京都千代田区神  
田美土代町 9 番地 1 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 佐藤 裕  
(SATO, Sakae) [JP/JP]; 〒419-0112 静岡県田方郡函南  
町柏谷 1012-17 Shizuoka (JP). 佐藤 哲男 (SATO, Tetsuo)  
[JP/JP]; 〒182-0006 東京都調布市西つつじヶ丘  
1 丁目 4 番地 8 号 ジュノウつつじヶ丘 401 号 Tokyo  
(JP). バーノフ ティエリー (BURNOUF, Thierry)  
[FR/FR]; F-59249 オウペール ルー デュレヴール  
86 Aubers (FR). ラドセビッチ ミラーナ (RADOSE-  
VICH, Miryana) [FR/FR]; F-59249 オウペール ルー  
デュレヴール 86 Aubers (FR). ゴブラン ハジアルフォ

ンセ (GOUBRAN, Hadi Alphonse) [EG/EG]; 11111 カ  
イロ マリエット ストリート エービーテール 9 カース  
ル エルーニル 13 Cairo (EG).

(74) 代理人: 藤野 清也, 外 (FUJINO, Selya et al.); 〒105-  
0001 東京都港区虎ノ門 2 丁目 7 番 7 号 虎ノ門中田ビ  
ル 4 階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PLASMA PREPARATION OR SERUM PREPARATION AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 血漿製剤または血清製剤、及びその製造方法

(57) Abstract: A plasma preparation or a serum preparation with an extremely low risk of viral contamination and a process for producing the same. Before treating plasma or serum to be used as a starting material for producing a plasma preparation or a serum preparation with the use of a virus-removing membrane, leucocytes contaminating the blood are eliminated. Thus, a plasma preparation or a serum preparation with an extremely low risk of viral contamination is produced while preventing clogging. Since clogging scarcely arises, filtration can be efficiently carried out without applying an elevated pressure as the filtration proceeds.

(57) 要約: 本発明は、ウイルス混入の可能性の極めて低い、血漿製剤、血清製剤及びその製造法に関する。血漿製剤、血清製剤の原料の血漿または血清をウイルス除去膜に適用する前に、血液中の夾雑物である白血球を除去しておくことにより、目詰まりを防ぎ、効率的にウイルス混入の可能性の極めて低い血漿製剤、血清製剤を製造する。目詰まりが起こりにくいため、濾過が進むに従い高圧力をかけるというような必要もなく、効率的な濾過が可能である。



WO 2004/035066 A1

## 明細書

### 血漿製剤または血清製剤、及びその製造方法

#### 技術分野

本発明は、安全性の高いヒトおよび動物の血漿あるいは血清、およびその製造方法に関する。

#### 背景技術

ヒトの血漿あるいは血清、および動物の血漿あるいは血清は、潜在的にウイルス混在の可能性がある。従って、血漿、血清およびそれを原料として製造される血液製剤の使用により、ヒトであれば、エイズウイルスおよび各種肝炎ウイルスなどの危険性の高いウイルスに感染する可能性は否定できない。

従来、これら血液製剤使用に関するウイルス感染を防ぐ方法が提案されてきた。例えば、血液製剤中に存在するウイルスを不活化する方法として、界面活性剤やメチレンブルーを使用する化学的な不活化方法などが知られている。しかし、いずれの方法も、蛋白質の活性の低下、用いた化学物質の除去などのために煩雑な操作が必要であり、又化学物質の残存といった欠点を有している。

一方、膜を利用しウイルスを除去する方法は、蛋白質を変性させず、活性の低下も実質的になくウイルスに対する安全性を高める方法としては、他の方法に比較して優れている。例えば、特開昭 61-16837 号公報および特開昭 63-68176 号公報には、血漿を特別な性能を有する多孔質中空糸で処理することにより、C型肝炎ウイルスあるいはエイズウイルスに対して高い安全性を確保する方法が記載されている。

同様に、特開平 1-192368 号公報および特開平 1-254205 号公報には、再生セルロースの濾過膜を用いる濾過方法およびそのシステムが開示されている。これらはいずれも、ウイルスをその大きさにより分離する方法を提案している。一方、特開平 10-28581 号公報には、溶液の特殊な条件下で、ウイルスの粒子径より大きな孔を有する膜によりウイルスを除去する方法が開示されている。

又、特開 2000-334037 号公報には、エンベロープウイルスが LDL (Low density lipoprotein; 低比重リポ蛋白) と結合することに着目し、LDL 除去用の膜を利用してウイルスを除去する方法が提案されている。

しかし、これらのいずれの方法も欠点を有している。上記特許文献 5 および 6 は、ウイルスを特殊な条件下で凝集させ、あるいは他の混合物と結合させることにより、排除あるいは吸着により除去する方法である。当該方法は、除去されるウイルスの種類が限定されること、および条件の変動により除去の効果が一定でないといった欠点を有する。

一方、特開昭 61-16837 号公報および特開昭 63-68176 号公報は、ウイルスの粒子径とそれより小さな粒子径の蛋白質を大きさにより分離する方法であるが、当該膜では、ウイルスの除去率、タンパクの透過性能ともに満足行くものではない。一方、特開平 1-192368 号公報および特開平 1-254205 号公報は、ウイルス除去率に関しては優れた方法であるが、蛋白質処理量に問題があり、実用に供し得ない。

#### 発明の開示

本発明の課題は、ウイルス汚染の可能性のある血漿、血清から効果的にウイルスを除去し、しかも工業的に有効である安全な血漿製剤、血清製剤を製造する方法、および該方法により製造された血漿製剤、血清製剤を提供することである。

以上述べたように、膜を使用して蛋白質に変性を与えずにウイルスに対する安全性を高める方法は、従来から検討されてきたが、血漿、血清は、混在する蛋白質も多く、かつ分子量の高い有用蛋白質が多く含まれることから、有用蛋白質の透過性を確保し、かつ重篤なウイルスを確実に除去する方法の提供は困難であった。

本発明者らは、上記の課題を解決するために種々の研究をかさねた結果、原料となるヒトあるいは動物の血漿を、ウイルス除去膜で濾過する前に、白血球を除去する工程を導入することにより効率的なウイルス除去が可能であることを見出し、さらに検討を重ね本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) ヒトあるいは動物の血漿製剤または血清製剤の製造方法であって、下記 (a) 工程および (b) 工程を含む製造方法。

(a) ヒトあるいは動物由来の全血から血漿を分離し、血漿から白血球を減少させる工程

(b) (a) 工程より後に行うウイルス除去膜を用いる濾過工程

(2) ヒトあるいは動物の血漿製剤または血清製剤の製造方法であって、下記 (a) 工程および (b) 工程を含む製造方法。

(a) ヒトあるいは動物由来の全血から即時に血漿を分離し、分離後即時に血漿から白血球を減少させる工程

(b) (a) 工程より後に行うウイルス除去膜を用いる濾過工程

(3) (b) 工程のウイルス除去膜の平均孔径が、100nm 以下であることを特徴とする上記 (1) あるいは (2) に記載の製造方法。

(4) (a) 工程が白血球除去膜による白血球減少工程である上記 (1) ~ (3) のいずれかに記載の製造方法。

(5) (a) および (b) 工程が 25~40℃ の温度環境下で行なわれることを特徴とする上記 (1) ~ (4) のいずれかに記載の製造方法。

(6) (a) および (b) 工程が 98kPa 以下の圧力環境下で行なわれることを特徴とする上記 (1) ~ (5) のいずれかに記載の製造方法。

(7) (a) および (b) 工程において通過させる血液の量が 100ml~500ml であることを特徴とする上記 (1) ~ (6) のいずれかに記載の製造方法。

(8) (b) 工程の処理時間が 10-40 分であることを特徴とする上記 (1) ~ (7) のいずれかに記載の製造方法。

(9) (b) 工程に用いるウイルス除去膜の平均孔径が、75nm 以下であることを特徴とする上記 (1) ~ (8) のいずれかに記載の製造方法。

(10) (b) 工程に用いるウイルス除去膜が、平均孔径 75nm とそれに続く平均孔径 35nm のウイルス除去膜の組み合わせであることを特徴とする上記 (1) ~ (9) のいずれかに記載の製造方法。

(11) 下記 (a) および (b) 工程を含む工程により製造されるヒトあるいは動物の血漿製剤または血清製剤。

(a) ヒトあるいは動物由来の全血から血漿を分離し、血漿から白血球を減少させる工程

(b) (a)工程より後に行うウイルス除去膜を用いる濾過工程

発明を実施するための最良の形態

本発明は、新鮮凍結血漿の凍結前の血漿を、ウイルス除去膜で濾過する際、あらかじめ白血球を減少させることにより、有用物質の透過性を確保しつつ、ウイルスを効率的に確実に除去することができることを見出したことに基づくものである。

また、本発明は、全血から白血球除去を行うのではなく、全血からまず血漿を分離した後に白血球を減少させることにより、ウイルスを効率的に確実に除去することができることを見出したものである。

本発明のヒトあるいは動物の血漿製剤または血清製剤の製造の原料となる血漿又は血清は、新鮮凍結血漿の凍結前の原料血漿であることが好ましい。また、凍結前の保存期間が長い血漿は、含まれる蛋白質、脂質等が結合し、濾過操作の際に、透過率の低下、および透過量の低下量の低下を引き起こすので、凍結前の保存期間が短い血漿が好ましい。

本発明において、白血球を減少する工程は、白血球を減少させ得るものであれば、どのような方法でもよい。例えば、超遠心分離による方法等があるが、白血球除去膜を用いる方法が簡単であり好ましい。白血球除去膜は、白血球を減少させる膜であれば、材質など問わないが、例えばポリエステル不織布を使用することが望ましい。

本発明におけるウイルス除去膜とは、少なくともウイルスと蛋白質をその大きさの違いにより分離する機能を有する膜を意味し、再生セルロース、ポリエチレン、ポリフッ化ビニリデンなど材質は問わないが、再生セルロースは、蛋白質の吸着が少なく好ましい。

又、従来使用されている各種ウイルス除去膜では、その平均孔径を表示する方法・尺度が統一されていないが、本発明においてウイルス除去膜の平均孔径とは、

ウイルス除去膜における平均孔径をウイルス除去性能により以下のように定義する。

すなわち、平均孔径  $A$  nm のウイルス除去膜とは、粒子径  $A$  nm 以上の粒子径を有するウイルスを効果的に除去できることを意味する。効果的に除去するとは、対数除去率 ( $LRV = -\log_{10} (\text{濾過後ウイルス濃度} / \text{濾過前ウイルス濃度})$ ) が 3 以上、好ましくは 4 以上、より好ましくは 6 以上を意味する。例えば、平均孔径 100nm のウイルス除去膜とは、粒子径 100nm 以上のウイルスを効果的に除去できることを意味する。

よって、除去したいウイルスの平均粒子径によって、使用するウイルス除去膜を選択する。例えば、100nm の平均孔径を有するウイルス除去膜が除去対象とするウイルスは、具体的には、エイズウイルス (HIV, 平均粒子径 100-120nm)、仮性狂犬病ウイルス (PSR, 平均粒子径 120-200nm)、マウス白血病ウイルス (MuLV, 平均粒子径 120-150nm) 等である。

血漿または血清からエイズウイルス (HIV) を除去するためには、ウイルス除去膜の平均孔径は、100nm 以下であるものが有用である。さらに、平均孔径が 75nm 以下であれば、エイズウイルスの混入の可能性は更に低下し好ましく、さらに 100nm 以下 75nm 以上の粒子系を有するウイルスも除去され、得られる製剤の安全性が増加する。

蛋白質の透過性は高いほど好ましい。総蛋白質の透過率は、70%以上が好ましく、より好ましくは 80%以上である。

また、ウイルス除去膜は、適当な孔径を選択することにより病原性因子や不要の血漿混入物も除去可能である。

本発明は新鮮血漿から (a) 白血球除去膜等を用いて白血球を減少させる工程と、(b) (a) 工程を行った後ウイルス除去膜を使用してウイルスを濾過除去する工程とからなる安全性の高い血漿を製造する方法であり、これらの工程は、どのような装置・操作を行なっても良いが、(i) 温度制御手段および(ii) 加圧手段を有する製造雰囲気制御可能な条件下で行えば、操作結果の再現性が期待され、濾過後の血漿の品質が安定するので好ましい。

温度制御手段((i))により制御された温度は、蛋白質が変性しない温度であれば何度でもよいが、25～45℃が好ましい。濾過する温度が25℃未満だと、血漿の粘度が高くなるため、濾過に長い処理時間を要し、実用的な時間範囲内に処理するのが困難となる。このようなことから、温度は25℃以上が好ましい。一方、処理温度が45℃より高くなると、蛋白質の品質が熱により低下する可能性があり好ましくない。より好ましくは30～37℃である。

処理時の圧力は、膜の耐圧以下であればどのような値でもよいが、98KPa以下の圧力であれば蛋白質の変性が少ないため好ましく、より好ましくは80KPa以下である。

また、本発明はヒトあるいは動物由来の全血から血漿を分離する際は、即時に血漿を分離することが望ましい。「即時」とは、血漿中の蛋白質が凝集等により膜の透過性が低下しない時間をいい、通常4時間以内、好ましくは2時間以内、さらに好ましくは1時間以内、最も好ましくは10分以内をいう。

1回に処理する血漿の容量は、特に制限はないが、一個体から採取できる血漿は通常100～500mlであるため、100ml～500mlが通常1回に処理する容量である。100ml以下であると1回の処理量としては経済上好ましくなく、500ml以上であると一個体から採取するには個体への負担が大きい。より好ましくは200～400mlである。

また、処理時間は、処理する血漿量と膜の面積などにより決定されるが、40分以下にするように設定することが好ましい。個体からの採血と同時に濾過する場合、40分以下であれば個体への負担が少ないためであり、あまりに濾過時間が長いと製剤の変性の可能性も場合によっては考えられるからである。

さらに、上記したような操作において、白血球を減少させた後の血漿を孔径が75nmのウイルス除去膜で濾過し、それに続いて孔径が35nmのウイルス除去膜で濾過した場合は、C型肝炎ウイルス(HCV, 平均粒子径30-60nm)などの危険なウイルスが除去され、更に安全性の高い血漿製剤が提供される。

また、あらかじめ血漿からフィブリノゲンを除去したものである血清を原料として使用することもできる。または血漿製剤製造工程のいずれかにおいてフィブ

リノゲンを除去する等により、同様に安全性の高い血清製剤を製造することができる。

#### 実施例

以下、実施例を挙げて本発明を説明する。

#### 実施例 1

Fresenius 社製血漿分離採取装置 AF104 を用いて献体者の血液から分離した血漿を直ちに、旭化成製白血球除去膜「セパセル」で濾過し、さらに旭化成社製ウイルス除去膜「プラノバ」で濾過した。使用した「プラノバ」は、膜面積  $0.06 \text{ m}^2$  で、最初に平均孔径  $75 \text{ nm}$  のウイルス除去膜で濾過し、続いて  $35 \text{ nm}$  のウイルス除去膜で濾過した。濾過は、JMS 社製ポンプ OT-601 を使用し一定の流速で行った。濾過温度は  $35^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  に制御した。

血漿量  $250 \text{ ml}$  を  $30$  分で処理し、圧力は  $0.3 \sim 0.6 \text{ kg/cm}^2$  であった。蛋白質の透過量を表 1 に記載する。表 1 より、ウイルス除去膜の平均孔径  $75 \text{ nm}$  で濾過した場合の蛋白質の透過量は  $75\%$  以上であり、平均孔径  $35 \text{ nm}$  でも、グロブリンおよびアルブミンは  $90\%$  以上、F-VIII も  $50\%$  以上であり、実用上問題ないことがわかる。

#### 比較例 1

実施例 1 における白血球除去膜による「セパセル」濾過および平均孔径  $75 \text{ nm}$  のウイルス除去膜による「プラノバ」濾過を行わない点以外は実施例 1 と同様に行った。平均孔径  $35 \text{ nm}$ 、膜面積  $0.06 \text{ m}^2$  のプラノバで濾過開始後、 $50 \text{ ml}$  濾過した時点で圧力が  $1.0 \text{ kg/cm}^2$  を越えたので濾過を中止した。

表 1

蛋白質	白血球除去膜	ウイルス除去膜	
		$75 \text{ nm}$	$35 \text{ nm}$
F-VIII	$88\%$	$75\%$	$55\%$
グロブリン	$93\%$	$90\%$	$82\%$
アルブミン	$100\%$	$100\%$	$100\%$



## 比較例 2

全血液を採血した後、抗凝固液を加え、直ちに 4℃で 2 時間保存した。その後旭化成製白血球除去膜「セパセル」で白血球を除去した後、遠心分離により血漿を分離した。

分離した血漿は、実施例 1 と同様の条件で、膜面積 0.06 m<sup>2</sup>、平均孔径 75nm のウイルス除去膜による「プラノバ」を用い初期圧力 0.3 kg/cm<sup>2</sup>で濾過を開始したが、70ml 濾過した時点で、圧力が 1.0 kg/cm<sup>2</sup>を超え濾過を中止した。

## 産業上の利用の可能性

本発明によって得られた血漿製剤あるいは血清製剤は、濾過するウイルス除去膜の平均孔径に応じてウイルスの安全性が高まるので、その使用目的に応じて、そのまま輸血用に使用されるか、あるいは凍結新鮮血漿として保管され、さらに輸血、あるいは分画製剤の原料血漿として使用することができる。

## 請求の範囲

1. ヒトあるいは動物の血漿製剤または血清製剤の製造方法であって、下記 (a) 工程および (b) 工程を含む製造方法。

(a) ヒトあるいは動物由来の全血から血漿を分離し、血漿から白血球を減少させる工程

(b) (a) 工程より後に行うウイルス除去膜を用いる濾過工程

2. ヒトあるいは動物の血漿製剤または血清製剤の製造方法であって、下記 (a) 工程および (b) 工程を含む製造方法。

(a) ヒトあるいは動物由来の全血から即時に血漿を分離し、分離後即時に血漿から白血球を減少させる工程

(b) (a) 工程より後に行うウイルス除去膜を用いる濾過工程

3. (b) 工程のウイルス除去膜の平均孔径が 100nm 以下であることを特徴とする請求項 1 あるいは 2 に記載の製造方法。

4. (a) 工程が白血球除去膜による白血球減少工程である請求項 1～3 のいずれかに記載の製造方法。

5. (a) 工程および (b) 工程が 25～40℃ の温度環境下で行なわれることを特徴とする請求項 1～4 のいずれかに記載の製造方法。

6. (a) 工程および (b) 工程が 98kPa 以下の圧力環境下で行なわれることを特徴とする請求項 1～5 のいずれかに記載の製造方法。

7. (a) 工程および (b) 工程において通過させる血液の量が 100ml～500ml であることを特徴とする請求項 1～6 のいずれかに記載の製造方法。

8. (b) 工程の処理時間が 40 分以下であることを特徴とする請求項 1～7 のいずれかに記載の製造方法。

9. (b) 工程に用いるウイルス除去膜の平均孔径が、75nm 以下であることを特徴とする請求項 1～8 のいずれかに記載の製造方法。

10. (b) 工程に用いるウイルス除去膜が、平均孔径 75nm とそれに続く平均孔径 35nm のウイルス除去膜の組み合わせであることを特徴とする請求項 1～9 のいずれかに記載の製造方法。

11. 下記(a)工程および(b)工程を含む工程により製造されるヒトあるいは動物の血漿製剤または血清製剤。

(a) ヒトあるいは動物由来の全血から血漿を分離し、血漿から白血球を減少させる工程

(b) (a)工程より後に行うウイルス除去膜を用いる濾過工程

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/13238

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.Cl<sup>7</sup> A61K35/16, A61P7/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> A61K35/16, A61P7/08, A61M1/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97/22245 A1 (BAXTER INT. INC.), 26 June, 1997 (26.06.97), Full text; Claims & EP 809433 A1 & JP 11-505269 A & US 5935092 A	1-11
A	WO 92/4906 A1 (ASAHI MEDICAL CO., LTD.), 02 April, 1992 (02.04.92), Full text & EP 502213 A1 & JP 5-17361 A & US 5298165 A	1-11
A	JP 5-148150 A (Asahi Medical Co., Ltd.), 15 June, 1993 (15.06.93), Full text (Family: none)	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search 13 January, 2004 (13.01.04)	Date of mailing of the international search report 27 January, 2004 (27.01.04)
--	---

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13238

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-198214 A (Asahi Medical Co., Ltd.), 24 July, 2001 (24.07.01), Full text; page 6, column 9, lines 6 to 7; column 10, lines 20 to 21	1-11
A	EP 397403 A1 (PALL CORP.), 14 November, 1990 (14.11.90), Full text; Claim 8 & GB 2231282 A                      & CA 2016297 A1 & JP 3-27317 A	1-11
A	GB 2018149 A (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 17 October, 1979 (17.10.79), Full text; Claims & DE 2908721 A1                      & JP 54-19015 A & JP 54-19016 A                      & FR 2419058 A1 & US 4246107 A                      & JP 55-64521 A	1-11
Y	WO 01/45719 A1 (WELFIDE CORP.), 28 June, 2001 (28.06.01), Full text; example 3; referential example 3 & AU 2001/23988 B                      & EP 1250929 A1 & US 2003/69399 A	1-11
Y	JP 1-192368 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 02 August, 1989 (02.08.89), Full text (Family: none)	1-11
Y	JP 1-254205 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 11 October, 1989 (11.10.89), Full text (Family: none)	1-11
Y	JP 1-207240 A (Nissho Corp.), 21 August, 1989 (21.08.89), Full text (Family: none)	1-11
P,A	JP 2003-190276 A (Asahi Medical Co., Ltd.), 08 July, 2003 (08.07.03), (Family: none)	1-11

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K35/16, A61P7/08

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K35/16, A61P7/08, A61M1/34

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 97/22245 A1 (BAXTER INT INC) 1997.06.26 文献全体、claims & EP 809433 A1 & JP 11-505269 A & US 5935092 A	1-11
A	WO 92/4906 A1 (ASAHI MEDICAL CO LTD) 1992.04.02 文献全体 & EP 502213 A1 & JP 5-17361 A & US 5298165 A	1-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.01.04

国際調査報告の発送日

27.1.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大久保元浩

4C

8828

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 5-148150 A (旭メディカル株式会社) 1993. 06. 15 文献全体 (ファミリーなし)	1-11
A	JP 2001-198214 A (旭メディカル株式会社) 2001. 07. 24 文献全 体、p. 6第9欄6-7行・第10欄第20-21行	1-11
A	EP 397403 A1 (PALL CORP) 1990. 11. 14 文献全体、claim8 & GB 2231282 A & CA 2016297 A1 & JP 3-27317 A	1-11
A	GB 2018149 A (ASAHI KASEI KOGYO KK) 1979. 10. 17 文献全体、 claims & DE 2908721 A1 & JP 54-19015 A & JP 54-19016 A & FR 2419058 A1 & US 4246107 A & JP 55-64521 A	1-11
Y	WO 01/45719 A1 (WELFIDE CORP) 2001. 06. 28 文献全体、実施例 3, 参考例3 & AU 2001/23988 B & EP 1250929 A1 & US 2 003/69399 A	1-11
Y	JP 1-192368 A (旭化成工業株式会社) 1989. 08. 02 文献全体 (ファミリーなし)	1-11
Y	JP 1-254205 A (旭化成工業株式会社) 1989. 10. 11 文献全体 (ファミリーなし)	1-11
Y	JP 1-207240 A (株式会社ニッショー) 1989. 08. 21 文献全体 (ファミリーなし)	1-11
P, A	JP 2003-190276 A (旭メディカル株式会社) 2003. 07. 08 (ファミリーなし)	1-11